

3 0360 0402

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of :Himmelbach et al) Art Unit :
Serial No. :09/938,235) Examiner :
Confirmation No. :to be assigned) Docket No. :5/1256
Filed :August 23, 2001
For : BICYCLIC HETEROCYCLES, PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS CONTAINING THEM, THEIR USE, AND
PROCESSES FOR PREPARING THEM



Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

CLAIM FOR FOREIGN PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Sir:

Applicants hereby claim for the above captioned application priority of the following foreign application(s):

Foreign Priority Number: 199 11 509.5, dated March 15, 1999.

A certified copy of the above foreign application is enclosed.

Respectfully submitted,

Timothy X. Witkowski
Attorney for Applicant(s)
Reg. No. 40,232

Patent Department
Boehringer Ingelheim Corp.
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield, CT. 06877
Tel.: (203) 798-4310

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Service as first class mail in an envelope addressed to:

Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

on September 20, 2001

By: Timothy X. Witkowski
Reg. No. 40,232

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Bescheinigung

Die BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG in Ingelheim a Rhein/Deutschland
hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende
Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer
Herstellung"

am 15. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 26. November 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 11 509.5

Dzierzon

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₄₋₆-Cycloalkoxy-, C₂₋₅-Alkenyl- oder C₂₋₅-Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C₃₋₅-Alkenyloxy- oder C₃₋₅-Alkinyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C₁₋₄-Alkylsulfenyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R₁ zusammen mit R₂, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

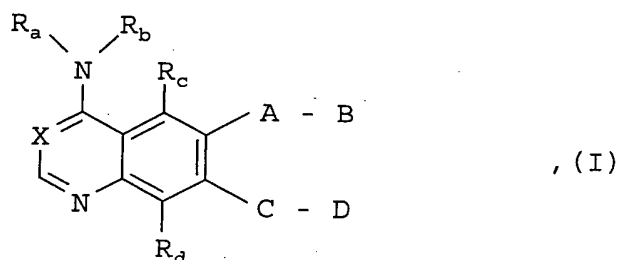
R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe darstellen,

R_c und R_d, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methoxygruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methoxy-, Dimethylamino-, Di-

Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

ethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Methylgruppe,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine -O-C₁₋₆-Alkylen-, -O-C₄₋₇-Cycloalkylen-, -O-C₁₋₃-alkylen-C₃₋₇-cycloalkylen-, -O-C₄₋₇-Cycloalkylen-C₁₋₃-alkylen- oder -O-C₁₋₃-alkylen-C₃₋₇-cycloalkylen-C₁₋₃-alkylengruppe, wobei das Sauerstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils mit dem bicyclischen Heteroaromaten verknüpft ist,

eine -O-C₁₋₆-Alkylengruppe, die durch eine R₆O-CO- oder R₆O-CO-C₁₋₄-alkylgruppe substituiert ist, wobei R₆ wie nachstehend erwähnt definiert ist,

eine -O-C₂₋₆-Alkylengruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-(C₁₋₄-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist,

eine -C₁₋₆-Alkylengruppe,

eine -NR₄-C₁₋₆-alkylen-, -NR₄-C₃₋₇-cycloalkylen-, -NR₄-C₁₋₃-alkylen-C₃₋₇-cycloalkylen-, -NR₄-C₃₋₇-cycloalkylen-C₁₋₃-alkylen- oder -NR₄-C₁₋₃-alkylen-C₃₋₇-cycloalkylen-C₁₋₃-alkylengruppe, wobei der -NR₄-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils mit dem bicyclischen Heteroaromaten verknüpft ist, und

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

ein Sauerstoffatom, wobei dieses mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe B verknüpft ist, oder

eine NR₄-Gruppe, wobei diese mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe B verknüpft ist und R₄ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

B eine R_6O-CO -alkylen- NR_5 -, ($R_7O-PO-OR_8$)-alkylen- NR_5 - oder ($R_7O-PO-R_9$)-alkylen- NR_5 -Gruppe, in denen jeweils der Alkylenteil, welcher geradkettig ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-2} -Alkylgruppen oder durch eine R_6O-CO - oder $R_6O-CO-C_{1-2}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei

R_5 ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Carboxy-, R_6O-CO -, ($R_7O-PO-OR_8$)-, ($R_7O-PO-R_9$)-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-4} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_6 , R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-8} -Alkylgruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-4} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte C_{4-7} -Cycloalkylgruppe,

eine C_{3-5} -Alkenyl- oder C_{3-5} -Alkinylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, Aryl-, Aryl- C_{1-4} -alkyl- oder $R_gCO-O-(R_eCR_f)$ -Gruppe, wobei

R_e und R_f , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe und

R_g eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- oder C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe darstellen,

und R_g eine C_{1-4} -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-4} -alkylgruppe darstellen,

eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die in 4-Stellung durch den Rest R_{10} und zusätzlich an einem Ringkohlenstoffatom durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Formyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-4} -Alkylsulfonylgruppe darstellt,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die jeweils in 4-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe

substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch den Rest R_{10} substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringe jeweils zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkylgruppe$ substituiert sind, in denen R_6 bis R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkylgruppe$ substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 2-Oxo-morpholinogruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert sein kann,

eine 2-Oxo-morpholinylgruppe, die in 4-Stellung durch ein Wasserstoffatom, durch eine $C_{1-4}-Alkyl-$, $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkylgruppe$ substituiert ist, wobei R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind und die vorstehend erwähnten 2-Oxo-morpholinylgruppen jeweils mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe A verknüpft sind,

eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 $C_{1-4}-Alkylgruppen$ substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine Hydroxy-, $C_{1-4}-Alkoxy-$, Amino-, $C_{1-4}-Alkylamino-$ oder Di- $(C_{1-4}-Alkyl)-aminogruppe$ oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₁₀ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R₁₀ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₁₀ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R₁₀ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

A und B zusammen ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine C₁₋₆-Alkoxygruppe,

eine C₂₋₆-Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexahydroazepino-, Morpholino-, Homomorpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₄-Alkyl)-piperazino-, Homopiperazino- oder 4-(C₁₋₄-Alkyl)-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine C₁₋₆-Alkoxygruppe, die durch eine R₆O-CO-, (R₆O-PO-OR₈)- oder (R₆O-PO-R₉)-Gruppe substituiert ist, wobei R₆ bis R₉ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxygruppe,

eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-,
Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexahydroazepino-, Morpholino-,
Homomorpholino-, Piperazino-, 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazino-,
Homopiperazino- oder 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-homopiperazinogruppe,

eine 2-Oxo-morpholinogruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen
substituiert sein kann,

C eine -O- C_{1-6} -Alkylen-, -O- C_{4-7} -Cycloalkylen-, -O- C_{1-3} -alkylen-
 C_{3-7} -cycloalkylen-, -O- C_{4-7} -Cycloalkylen- C_{1-3} -alkylen- oder
-O- C_{1-3} -alkylen- C_{3-7} -cycloalkylen- C_{1-3} -alkylengruppe, wobei das
Sauerstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppe jeweils mit dem
bicyclischen Heteroaromaten verknüpft ist,

eine -O- C_{1-6} -Alkylengruppe, die durch eine R_6 O-CO- oder R_6 O-CO-
 C_{1-4} -alkylgruppe substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend er-
wähnt definiert ist,

eine -O- C_{2-6} -Alkylengruppe, die ab Position 2 durch eine
Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-
amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-
oder 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist,

eine - C_{1-6} -Alkylengruppe,

eine -NR₄- C_{1-6} -alkylen-, -NR₄- C_{3-7} -cycloalkylen-, -NR₄- C_{1-3} -al-
kylen- C_{3-7} -cycloalkylen-, -NR₄- C_{3-7} -cycloalkylen- C_{1-3} -alkylen- oder
-NR₄- C_{1-3} -alkylen- C_{3-7} -cycloalkylen- C_{1-3} -alkylengruppe, wobei der
-NR₄-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils mit dem bi-
cyclischen Heteroaromaten verknüpft ist und R_4 wie vorstehend
erwähnt definiert ist,

ein Sauerstoffatom, wobei dieses mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe D verknüpft ist, oder

eine NR_4 -Gruppe, wobei diese mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe D verknüpft ist und R_4 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

D eine $\text{R}_6\text{O-CO-alkylen-NR}_5$ -, $(\text{R}_7\text{O-PO-OR}_8)\text{-alkylen-NR}_5$ - oder $(\text{R}_7\text{O-PO-R}_9)\text{-alkylen-NR}_5$ -Gruppe, in denen jeweils der Alkylen-
teil, welcher geradkettig ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome
enthält, zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-2} -Alkylgruppen oder
durch eine $\text{R}_6\text{O-CO-}$ oder $\text{R}_6\text{O-CO-C}_{1-2}$ -alkylgruppe substituiert sein
kann, wobei R_5 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die durch eine
 $\text{R}_6\text{O-CO-}$ -, $(\text{R}_7\text{O-PO-OR}_8)\text{-}$ -, $(\text{R}_7\text{O-PO-R}_9)\text{-}$ -, $\text{R}_6\text{O-CO-C}_{1-4}\text{-alkyl-}$ -,
Bis- $(\text{R}_6\text{O-CO})\text{-C}_{1-4}\text{-alkyl-}$ -, $(\text{R}_7\text{O-PO-OR}_8)\text{-C}_{1-4}\text{-alkyl-}$ oder
 $(\text{R}_7\text{O-PO-R}_9)\text{-C}_{1-4}\text{-alkylgruppe}$ substituiert ist, in denen R_6 bis R_9
wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die in 4-Stellung
durch den Rest R_{10} und zusätzlich an einem Ringkohlenstoffatom
durch eine $\text{R}_6\text{O-CO-}$ -, $(\text{R}_7\text{O-PO-OR}_8)\text{-}$ -, $(\text{R}_7\text{O-PO-R}_9)\text{-}$ -, $\text{R}_6\text{O-CO-C}_{1-4}\text{-al-}$
kyl-, Bis- $(\text{R}_6\text{O-CO})\text{-C}_{1-4}\text{-alkyl-}$ -, $(\text{R}_7\text{O-PO-OR}_8)\text{-C}_{1-4}\text{-alkyl-}$ oder
 $(\text{R}_7\text{O-PO-R}_9)\text{-C}_{1-4}\text{-alkylgruppe}$ substituiert ist, in denen R_6 bis R_{10}
wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die jeweils in
4-Stellung durch eine $\text{R}_6\text{O-CO-C}_{1-4}\text{-alkyl-}$ -, Bis- $(\text{R}_6\text{O-CO})\text{-C}_{1-4}\text{-al-}$
kyl-, $(\text{R}_7\text{O-PO-OR}_8)\text{-C}_{1-4}\text{-alkyl-}$ oder $(\text{R}_7\text{O-PO-R}_9)\text{-C}_{1-4}\text{-alkylgruppe}$
substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt
definiert sind,

eine in 1-Stellung durch den Rest R_{10} substituierte Pyrrolidi-
nyl-, Piperidiny- oder Hexahydroazepiny-Gruppe, wobei die
vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringe jeweils zu-
sätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine $\text{R}_6\text{O-CO-}$ -,

($R_7O-PO-OR_8$)-, ($R_7O-PO-R_9$)-, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, Bis-(R_6O-CO)- C_{1-4} -alkyl-, ($R_7O-PO-OR_8$)- C_{1-4} -alkyl- oder ($R_7O-PO-R_9$)- C_{1-4} -alkylgruppe substituiert sind, in denen R_6 bis R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, Bis-(R_6O-CO)- C_{1-4} -alkyl-, ($R_7O-PO-OR_8$)- C_{1-4} -alkyl- oder ($R_7O-PO-R_9$)- C_{1-4} -alkylgruppe substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 2-Oxo-morpholinogruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert sein kann,

eine 2-Oxo-morpholinylgruppe, die in 4-Stellung durch ein Wasserstoffatom, durch eine C_{1-4} -Alkyl-, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, ($R_7O-PO-OR_8$)- C_{1-4} -alkyl- oder ($R_7O-PO-R_9$)- C_{1-4} -alkylgruppe substituiert ist, wobei R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind und die vorstehend erwähnten 2-Oxo-morpholinylgruppen jeweils mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe C verknüpft sind,

eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-4} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolygruppe,

eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

C und D zusammen ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine C_{1-6} -Alkoxygruppe,

eine C_{2-6} -Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexahydroazepino-, Morpholino-, Homomorpholino-, Piperazino-, 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazino-, Homopiperazino- oder 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine C_{1-6} -Alkoxygruppe, die durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-$ Gruppe substituiert ist, wobei R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxygruppe

eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexahydroazepino-, Morpholino-,

Homomorpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₄-Alkyl)-piperazino-, Homopiperazino- oder 4-(C₁₋₄-Alkyl)-homopiperazinogruppe,

eine 2-Oxo-morpholinogruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert sein kann,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste B oder D oder A zusammen mit B oder C zusammen mit D eine gegebenenfalls substituierte 2-Oxo-morpholinylgruppe, eine (R₇O-PO-OR₈)- oder (R₇O-PO-R₉)-Gruppe enthält, oder

daß mindestens einer der Reste A, B, C oder D oder A zusammen mit B oder C zusammen mit D eine R₆O-CO-Gruppe enthält und zusätzlich einer der Reste A, B, C oder D oder A zusammen mit B oder C zusammen mit D eine primäre, sekundäre oder tertiäre Aminofunktion enthält, wobei das Stickstoffatom dieser Aminofunktion nicht mit einem Kohlenstoffatom einer aromatischen Gruppe verknüpft ist.

Unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen ist eine Phenylgruppe zu verstehen, die jeweils durch R₁₂ monosubstituiert, durch R₁₃ mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R₁₂ monosubstituiert und zusätzlich durch R₁₃ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R₁₂ eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfenyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen

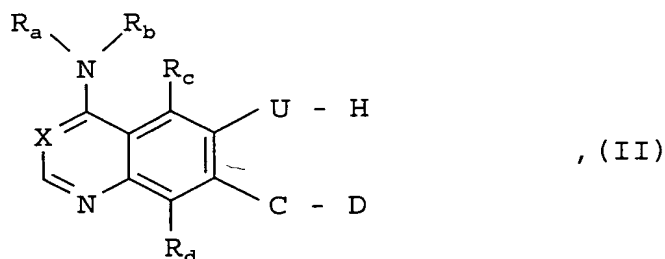
Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R₁₃ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe oder

zwei Reste R₁₃, sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C₃₋₅-Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_d, C, D und X wie eingangs erwähnt definiert sind und U ein Sauerstoffatom oder eine R₄N-Gruppe darstellt, wobei R₄ wie eingangs erwähnt definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

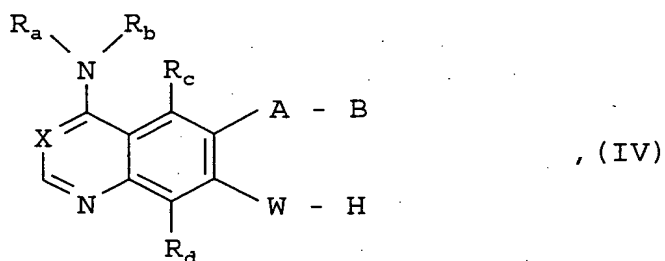
B wie eingangs erwähnt definiert ist, A' eine der vorstehend für den Rest A erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkylen- oder Cycloalkylengruppen darstellt,

die über ein Sauerstoffatom oder über eine NR_4 -Gruppe mit dem Heteroaromaten verknüpft sind, und

Z_1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder 2-Dimethylaminopyridin, in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalialkoholats wie Natriumethylat oder Kalium-tert.butylat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C , durchgeführt.

b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_d , A, B und X wie eingangs erwähnt definiert sind und W ein Sauerstoffatom oder eine R_4N -Gruppe darstellt, wobei R_4 wie eingangs erwähnt definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

D wie eingangs erwähnt definiert ist,

C' eine der vorstehend für den Rest C erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkylen- oder Cycloalkylengruppen darstellt, die über ein Sauerstoffatom oder über eine NR_4 -Gruppe mit dem Heteroaromaten verknüpft sind, und

Z₂ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyl-oxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyl-oxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder 2-Dimethylaminopyridin, in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalialkoholats wie Natriumethylat oder Kalium-tert.butylat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Esterbildung kann auch durch Umsetzung einer Verbindung, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, mit einem entsprechenden Alkylhalogenid erfolgen.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegen-

wart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriacetoxymborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

Die nachträgliche Amidbildung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Phosphonogruppe eine Alkylgruppe wie die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Amino-Gruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung

eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Spaltung nur eines Alkylrestes von einer O,O'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethyl-methylketon, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100°C.

Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen

hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxy-, Hydroxyphosphoryl-, Sulfo- oder 5-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis III).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch

EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Hier wurde eine Interleukin-3-(IL-3) abhängige Zelllinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERc genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P₁, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXS_N (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO₂ kultiviert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden $1,5 \times 10^4$ Zellen pro Vertiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200 µl) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde.

Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC₅₀), abgeleitet.

Bei den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen liegen die IC₅₀-Werte für die Hemmung der EGF-abhängigen Proliferation vorzugsweise bei unter 10 µM.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive

Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirk-

samen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-6-[3-(4-tert.butyloxycarbonyl-piperazino)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

500 mg 4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin, 600 mg 1-[3-(Methansulfonyloxy)propyl]-4-tert.butyloxycarbonyl-piperazin (hergestellt durch Umsetzung von 1-(3-Hydroxypropyl)-4-tert.butyloxycarbonyl-piperazin mit Methansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von Triethylamin) und 520 mg Kaliumcarbonat werden in 20 ml Dimethylformamid 8 Stunden bei 80°C gerührt. Es werden weitere 300 mg der Piperazino-Verbindung zugesetzt und noch 4 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Essigester gereinigt.

Ausbeute: 700 mg (82 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: (M-H)⁺ = 544, 546

Analog Beispiel I wird folgende Verbindung erhalten:

4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-6-[3-(1-tert.butyloxycarbonyl-4-piperidinyl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.70 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 9:1)

Beispiel II

4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-6-[3-(1-piperazinyl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

600 mg 4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-6-[3-(4-tert.butyloxycarbonylpiperazino)propyloxy]-7-methoxy-chinazolin in 5 ml Methylenchlorid werden mit 1,5 ml Trifluoressigsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und mit 2N NaOH versetzt. Es wird vom klebrigen

Rückstand abdekantiert, der Rückstand wird in Methanol aufgenommen, eingeengt und mit Diethylether verrieben.

Ausbeute: 280 mg (50 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.49 (Aluminiumoxid; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0.1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 446, 448$

Analog Beispiel II wird folgende Verbindung erhalten:

4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-6-[3-(4-piperidinyloxy)propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.33 (Aluminiumoxid; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0.1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 445, 447$

Beispiel III

N-(3-Brompropyl)sarcosinethylester und N-(3-Chlorpropyl)sarcosinethylester

Zu 2,4 g Sarcosinethylesterhydrochlorid und 6 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 50 ml Acetonitril werden 6,9 ml 1,3-Dibrompropen in 20 ml Acetonitril zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird eingeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel (Essigester/Methanol = 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.77 g,

R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel; Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum: $M^+ = 237, 239$ und $193, 195$

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-6-{3-[4-(methoxycarbonylmethyl)-1-piperazinyl]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

Zu 250 mg 4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-6-[3-(1-piperazinyl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin und 0.13 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 5 ml Acetonitril werden 0.07 ml Bromessigsäuremethylester in 1 ml Acetonitril zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, es wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 150 mg (51 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.54 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0.1)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 516, 518$

Analog Beispiel 1 wird folgende Verbindung erhalten:

4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-6-{3-[1-(methoxycarbonylmethyl)-4-piperidinyll]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.79 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0.1)

Massenspektrum: $M^+ = 516, 518$

Beispiel 2

4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-6-{3-[N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-methylaminol]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

Zu 500 mg 4-(3-Chlor-4-fluorphenylamino)-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin und 220 mg Kalium-tert.butylat in 15 ml Dimethylformamid werden 380 mg eines Gemisches aus N-(3-Brompropyl)-sarcosinethylester und N-(3-Chlorpropyl)sarcosinethylester in 5 ml Dimethylformamid zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren bei 80°C und Stehen lassen über Nacht werden nochmals 110 mg

Kalium-tert.butylat und 190 mg der Sarcosin-Verbindung zugesetzt und 4 Stunden bei 80°C gerührt. Es wird filtriert, das Filtrat eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Ausbeute: 390 mg (52 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel; Essigester/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0.1)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 475, 477

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-({1-[(methoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(2) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(3) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-6-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(5) 4-[(Indol-5-yl)amino]-6-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(6) 4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(7) 4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-6-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(8) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(9) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-({1-[(hexyloxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(10) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-({1-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(11) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-({1-[3-(ethoxycarbonyl)propyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(12) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-3-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(13) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-pyrrolidin-2-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(14) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-({1-[(dimethoxyphosphoryl)-methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-methoxy-chinazolin

(15) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-([1-({[(methoxy)(methyl)phosphoryl]methyl}-piperidin-4-yl)methoxy]-7-methoxy-chinazolin

(16) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{[1-({[(tert-butylcarbonyloxy)-methoxy](methyl)phosphoryl]methyl)-piperidin-4-yl]methoxy}-7-methoxy-chinazolin

(17) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{[1-({[1-(ethylcarbonyloxy)-2-methyl-propyloxy](methyl)phosphoryl]methyl)-piperidin-4-yl]methoxy}-7-methoxy-chinazolin

(18) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{[1-({bis[(ethylcarbonyloxy)-methoxy]phosphoryl]methyl)-piperidin-4-yl]methoxy}-7-methoxy-chinazolin

(19) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-{[1-({[(ethylcarbonyloxy)methoxy](ethoxy)phosphoryl)methyl]-piperidin-4-yl)methoxy}]-7-methoxy-chinazolin

(20) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-({1-[1,2-bis(ethoxycarbonyl)-ethyl]-piperidin-4-yl)methoxy}-7-methoxy-chinazolin

(21) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(1-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl}-piperidin-4-yl)methoxy]-7-methoxy-chinazolin

(22) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(2-{1-[1-(methoxycarbonyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(23) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(2-{1-[(methoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(24) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(2-{4-[(methoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(25) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(2-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(26) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(2-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(27) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(2-{1-[1,2-bis(ethoxycarbonyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(28) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(2-{4-[1,2-bis(ethoxycarbonyl)ethyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(29) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[2-(4-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl}-piperazin-1-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(30) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-[2-(1-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl}-piperidin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(31) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{2-[2-(methoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

(32) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{2-[2-(ethoxycarbonyl)-piperidin-1-yl]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

(33) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{1-[(methoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(34) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{4-[(methoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(35) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(36) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(37) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}-2-hydroxy-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(38) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}-2-hydroxy-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(39) 4-[(3-Methylphenyl) amino]-6-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(40) 4-[(3-Chlorphenyl) amino]-6-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(41) 4-[(Indol-5-yl) amino]-6-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(42) 4-[(1-Phenylethyl) amino]-6-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(43) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{3-[2-(methoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(44) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{3-[3-(methoxycarbonyl)-4-methyl-piperazin-1-yl]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(45) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-ethoxy-chinazolin

(46) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-7-(2-methoxyethoxy)-chinazolin

(47) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(2-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-7-(2-methoxyethoxy)-chinazolin

(48) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(2-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-7-(2-methoxyethoxy)-chinazolin

(49) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(2-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-7-ethoxy-chinazolin

(50) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-7-ethoxy-chinazolin

(51) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-7-(2-methoxyethoxy)-chinazolin

(52) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{1-[(dimethoxyphosphoryl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(53) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{4-[(dimethoxyphosphoryl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(54) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[3-(4-{[(methoxy)(ethyl)phosphoryl]methyl}-piperazin-1-yl)propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

(55) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[3-(1-{[(methoxy)(ethyl)phosphoryl]methyl}-piperidin-4-yl)propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

(56) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-{3-[1-({[1-(isopropylcarbonyloxy)ethoxy](ethyl)phosphoryl]methyl)-piperidin-4-yl]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(57) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-{3-[1-({[1-(isopropylcarbonyloxy)ethoxy](ethoxy)phosphoryl]methyl)-piperidin-4-yl]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(58) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-{3-[1-({bis[(isopropylcarbonyloxy)methoxy]phosphoryl]methyl)-piperidin-4-yl]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(59) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-{3-[4-({bis[(isopropylcarbonyloxy)methoxy]phosphoryl]methyl)-piperazin-1-yl]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(60) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-{3-[1-({[(isopropylcarbonyloxy)methoxy](ethoxy)phosphoryl]methyl)-piperidin-4-yl]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(61) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-(3-{4-[1,2-bis(ethoxycarbonyl)-ethyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(62) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[3-(1-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl}-piperidin-4-yl)propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

(63) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-{3-[1-({bis[(ethylcarbonyloxy)methoxy]phosphoryl]methyl)-piperidin-4-yl]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(64) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{3-[4-({bis[(ethylcarbonyl-oxy)methoxy]phosphoryl)methyl)-piperazin-1-yl]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(65) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{2-[4-({[(ethylcarbonyloxy)-methoxy](methyl)phosphoryl)methyl)-piperazin-1-yl]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

(66) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{2-[1-({[(ethylcarbonyloxy)-methoxy](methyl)phosphoryl)methyl)-piperidin-4-yl]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

(67) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(4-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}butyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(68) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(4-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}butyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(69) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(70) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(2-{N,N-bis[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(71) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-ethylamino}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(72) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(cyclopropylmethyl)-amino}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(73) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(2-{[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(74) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-cyclopropyl-amino}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(75) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(2-{N-[(methoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

(76) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{2-[N-({[(ethylcarbonyloxy)-methoxy](methyl)phosphoryl}methyl)-N-methylamino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

(77) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{2-[N-({bis[(ethylcarbonyloxy)-methoxy]phosphoryl}methyl)-N-methylamino]ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

(78) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{N-[(methoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(79) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{N,N-bis[(methoxycarbonyl)methyl]amino}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(80) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{3-[N-({[(ethylcarbonyloxy)-methoxy](methyl)phosphoryl}methyl)-N-methylamino]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(81) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-{3-[N-({bis[(ethylcarbonyloxy)methoxy]phosphoryl}methyl)-N-methylamino]propyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(82) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(3-{[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(83) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}butyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(84) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-(4-{N,N-bis[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}butyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(85) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-({4-[(methoxycarbonyl)methyl]-2-oxo-morpholin-6-yl}methyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(86) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(4-methyl-2-oxo-morpholin-6-yl)methyloxy]-7-methoxy-chinazolin

(87) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(2-oxo-morpholin-6-yl)methyloxy]-7-methoxy-chinazolin

(88) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(4-{[(ethoxy)(methyl)phosphoryl]methyl}-2-oxo-morpholin-6-yl)methyloxy]-7-methoxy-chinazolin

(89) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-({4-[(diethoxyphosphoryl)methyl]-2-oxo-morpholin-6-yl}methyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(90) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-{[4-({bis[(ethylcarbonyloxy)methoxy]phosphoryl}methyl)-2-oxo-morpholin-6-yl]methyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(91) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-{[4-({[(ethylcarbonyloxy)methoxy](methyl)phosphoryl}methyl)-2-oxo-morpholin-6-yl]methyloxy}-7-methoxy-chinazolin

(92) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-(3-{4-[(methoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(93) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)amino]-6-(3-{1-[(methoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

(94) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6,7-bis(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}ethoxy)-chinazolin

(95) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6,7-bis(3-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propyloxy)-chinazolin

(96) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-[3-(morpholino)propyloxy]-7-[(ethoxycarbonyl)methoxy]-chinazolin

(97) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-[2-(morpholino)ethoxy]-7-[(ethoxycarbonyl)methoxy]-chinazolin

(98) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({1-[(methoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(99) 4-[(3-Methylphenyl) amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(100) 4-[(3-Chlorphenyl) amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(101) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(102) 4-[(Indol-5-yl) amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(103) 4-[(1-Phenylethyl) amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(104) 4-[(3-Ethinyphenyl) amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(105) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(106) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({1-[(hexyloxy carbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(107) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({1-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(108) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({1-[3-(ethoxycarbonyl) propyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(109) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-3-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(110) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-pyrrolidin-2-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(111) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({1-[(dimethoxyphosphoryl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(112) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-[(1-{[(methoxy) (methyl) phosphoryl]methyl}-piperidin-4-yl)methoxy]-6-methoxy-chinazolin

(113) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{[1-({[(tert-butylcarbonyloxy)methoxy] (methyl) phosphoryl}methyl)-piperidin-4-yl]methoxy}-6-methoxy-chinazolin

(114) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{[1-({[1-(ethylcarbonyloxy)-2-methyl-propyloxy] (methyl) phosphoryl}methyl)-piperidin-4-yl]methoxy}-6-methoxy-chinazolin

(115) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{[1-({bis[(ethylcarbonyloxy)methoxy] phosphoryl}methyl)-piperidin-4-yl]methoxy}-6-methoxy-chinazolin

(116) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{[1-({[(ethylcarbonyloxy)-methoxy] (ethoxy) phosphoryl}methyl)-piperidin-4-yl]methoxy}-6-methoxy-chinazolin

(117) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({1-[1,2-bis(ethoxycarbonyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-methoxy-chinazolin

(118) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-[(1-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl}-piperidin-4-yl)methoxy]-6-methoxy-chinazolin

(119) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{1-[1-(methoxycarbonyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(120) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{1-[(methoxycarbonyl) methyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(121) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{4-[(methoxycarbonyl) methyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(122) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{4-[(ethoxycarbonyl) methyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(123) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{1-[(ethoxycarbonyl) methyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(124) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{1-[1,2-bis(ethoxycarbonyl)ethyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(125) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{4-[1,2-bis(ethoxycarbonyl)ethyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(126) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-[2-(4-{1-[(ethoxycarbonyl) methyl]-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl}-piperazin-1-yl)ethoxy]-6-methoxy-chinazolin

(127) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-[2-(1-{1-[(ethoxycarbonyl) methyl]-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl}-piperidin-4-yl)ethoxy]-6-methoxy-chinazolin

(128) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{2-[2-(methoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxy-chinazolin

(129) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{2-[2-(ethoxycarbonyl)-piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxy-chinazolin

(130) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{1-[(methoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(131) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(methoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(132) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(133) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(134) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}-2-hydroxy-propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(135) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}-2-hydroxy-propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(136) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(137) 4-[(3-Chlorphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(138) 4-[(Indol-5-yl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(139) 4-[(1-Phenylethyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(140) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-{3-[2-(methoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]propyloxy}-6-methoxy-chinazolin

(141) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-{3-[3-(methoxycarbonyl)-4-methyl-piperazin-1-yl]propyloxy}-6-methoxy-chinazolin

(142) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl) methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-ethoxy-chinazolin

(143) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl) methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-(2-methoxyethoxy)-chinazolin

(144) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{1-[(ethoxycarbonyl) methyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-6-(2-methoxyethoxy)-chinazolin

(145) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{4-[(ethoxycarbonyl) methyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-6-(2-methoxyethoxy)-chinazolin

(146) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{4-[(ethoxycarbonyl) methyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-6-ethoxy-chinazolin

(147) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(3-{1-[(ethoxycarbonyl) methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-6-ethoxy-chinazolin

(148) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl) methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-(2-methoxyethoxy)-chinazolin

(149) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(3-{1-[(dimethoxyphosphoryl) methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(150) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(3-{4-[(dimethoxyphosphoryl) methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(151) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-[3-(4-{[(methoxy) (ethyl) phosphoryl] methyl}-piperazin-1-yl)propyloxy]-6-methoxy-chinazolin

(152) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-[3-(1-{[(methoxy) (ethyl) phosphoryl] methyl}-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-methoxy-chinazolin

(153) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{3-[1-({[1-(isopropylcarbonyl)oxy]ethoxy} (ethyl) phosphoryl] methyl)-piperidin-4-yl]propyloxy}-6-methoxy-chinazolin

(154) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{3-[1-({[1-(isopropylcarbonyloxy)ethoxy](ethoxy)phosphoryl}methyl)-piperidin-4-yl]propyloxy}-6-methoxy-chinazolin

(155) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{3-[1-({bis[(isopropylcarbonyloxy)methoxy]phosphoryl}methyl)-piperidin-4-yl]propyloxy}-6-methoxy-chinazolin

(156) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{3-[4-({bis[(isopropylcarbonyloxy)methoxy]phosphoryl}methyl)-piperazin-1-yl]propyloxy}-6-methoxy-chinazolin

(157) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{3-[1-({[(isopropylcarbonyloxy)methoxy](ethoxy)phosphoryl}methyl)-piperidin-4-yl]propyloxy}-6-methoxy-chinazolin

(158) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(3-{4-[1,2-bis(ethoxycarbonyl)ethyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(159) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-[3-(1-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl}-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-methoxy-chinazolin

(160) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{3-[1-({bis[(ethylcarbonyloxy)methoxy]phosphoryl}methyl)-piperidin-4-yl]propyloxy}-6-methoxy-chinazolin

(161) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{3-[4-({bis[(ethylcarbonyloxy)methoxy]phosphoryl}methyl)-piperazin-1-yl]propyloxy}-6-methoxy-chinazolin

(162) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{2-[4-({[(ethylcarbonyloxy)methoxy](methyl)phosphoryl}methyl)-piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxy-chinazolin

(163) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{2-[1-({[(ethylcarbonyloxy)-methoxy] (methyl) phosphoryl} methyl)-piperidin-4-yl] ethoxy}-6-methoxy-chinazolin

(164) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(4-{1-[(ethoxycarbonyl) methyl]-piperidin-4-yl} butyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(165) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(4-{4-[(ethoxycarbonyl) methyl]-piperazin-1-yl} butyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(166) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{N-[(ethoxycarbonyl) methyl]-N-methylamino} ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(167) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{N,N-bis[(ethoxycarbonyl) methyl] amino} ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(168) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{N-[(ethoxycarbonyl) methyl]-N-ethylamino} ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(169) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{N-[(ethoxycarbonyl) methyl]-N-(cyclopropylmethyl)-amino} ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(170) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{[(ethoxycarbonyl) methyl]-amino} ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(171) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{N-[(ethoxycarbonyl) methyl]-N-cyclopropyl-amino} ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(172) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-(2-{N-[(methoxycarbonyl) methyl]-N-methylamino} ethoxy)-6-methoxy-chinazolin

(173) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{2-[N-({[(ethylcarbonyloxy)-methoxy] (methyl) phosphoryl} methyl)-N-methylamino] ethoxy}-6-methoxy-chinazolin

(174) 4-[(3-Bromphenyl) amino] -7-{2-[N-({bis[(ethylcarbonyl-oxy)methoxy]phosphoryl)methyl]-N-methylamino}ethoxy]-6-methoxy-chinazolin

(175) 4-[(3-Bromphenyl) amino] -7-(3-{N-[(methoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(176) 4-[(3-Bromphenyl) amino] -7-(3-{N,N-bis[(methoxycarbonyl)methyl]amino}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(177) 4-[(3-Bromphenyl) amino] -7-{3-[N-({[(ethylcarbonyloxy)methoxy](methyl)phosphoryl)methyl]-N-methylamino}propyloxy]-6-methoxy-chinazolin

(178) 4-[(3-Bromphenyl) amino] -7-{3-[N-({bis[(ethylcarbonyl-oxy)methoxy]phosphoryl)methyl]-N-methylamino}propyloxy]-6-methoxy-chinazolin

(179) 4-[(3-Bromphenyl) amino] -7-(3-{[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}propyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(180) 4-[(3-Bromphenyl) amino] -7-(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}butyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(181) 4-[(3-Bromphenyl) amino] -7-(4-{N,N-bis[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}butyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(182) 4-[(3-Bromphenyl) amino] -7-({4-[(methoxycarbonyl)methyl]-2-oxo-morpholin-6-yl}methyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(183) 4-[(3-Bromphenyl) amino] -7-[(4-methyl-2-oxo-morpholin-6-yl)methyloxy]-6-methoxy-chinazolin

(184) 4-[(3-Bromphenyl) amino] -7-[(2-oxo-morpholin-6-yl)methyloxy]-6-methoxy-chinazolin

(185) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-[(4-{[(ethoxy) (methyl) phospho-
ryl]methyl}-2-oxo-morpholin-6-yl)methyloxy]-6-methoxy-china-
zolin

(186) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-({4-[(diethoxyphosphoryl) me-
thyl]-2-oxo-morpholin-6-yl}methyloxy)-6-methoxy-chinazolin

(187) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{[4-({bis[(ethylcarbonyloxy) -
methoxy]phosphoryl}methyl)-2-oxo-morpholin-6-yl]methyloxy}-
6-methoxy-chinazolin

(188) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-{[4-({[(ethylcarbonyloxy) meth-
oxy] (methyl) phosphoryl}methyl)-2-oxo-morpholin-6-yl]methyl-
oxy}-6-methoxy-chinazolin

(189) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl) amino]-7-(3-{4-[(methoxy-
carbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-methoxy-china-
zolin

(190) 4-[(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl) amino]-7-(3-{1-[(methoxy-
carbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-6-methoxy-china-
zolin

(191) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-[3-(morpholino)propyloxy]-
6-[(ethoxycarbonyl)methoxy]-chinazolin

(192) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-7-[2-(morpholino)ethoxy]-
6-[(ethoxycarbonyl)methoxy]-chinazolin

(193) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-[2-(2-oxo-morpholin-4-yl)-
ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(194) 4-[(3-Bromphenyl) amino]-6-[3-(2-oxo-morpholin-4-yl)pro-
pyloxy]-7-methoxy-chinazolin

Beispiel 4

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablet-
tiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca.
13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine
durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der
restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat
wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der ge-
wünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film über-
zogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose
besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge-
glänzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 5

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 6

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 7

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150,0 mg
Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca.	87,0 mg
Magnesiumstearat		<u>3,0 mg</u>
	ca.	420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 8

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 9

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des

Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 10

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff		10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 11

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff		50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 12

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	<u>15,0 mg</u>
	20,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70,0 mg

Kapselgröße: 3

Beispiel 13

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

Wirksubstanz	2,500 mg
Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
1N-Salzsäure q.s.	
Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

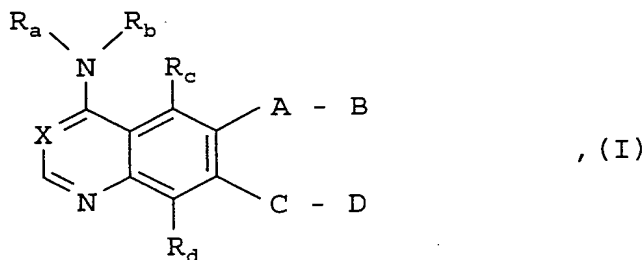
Herstellung:

Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4,5 g

Patentansprüche

1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{4-6} -Cycloalkoxy-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C_{3-5} -Alkenyloxy- oder C_{3-5} -Alkynyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{1-4} -Alkylsulphenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulphenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R₁ zusammen mit R₂, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe darstellen,

R_c und R_d, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methoxygruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Methylgruppe,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine -O-C₁₋₆-Alkylen-, -O-C₄₋₇-Cycloalkylen-, -O-C₁₋₃-alkylen-C₃₋₇-cycloalkylen-, -O-C₄₋₇-Cycloalkylen-C₁₋₃-alkylen- oder -O-C₁₋₃-alkylen-C₃₋₇-cycloalkylen-C₁₋₃-alkylengruppe, wobei das Sauerstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils mit dem bicyclischen Heteroaromaten verknüpft ist,

eine $-O-C_{1-6}$ -Alkylengruppe, die durch eine R_6O-CO- oder $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, wobei R_6 wie nachstehend erwähnt definiert ist,

eine $-O-C_{2-6}$ -Alkylengruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist,

eine $-C_{1-6}$ -Alkylengruppe,

eine $-NR_4-C_{1-6}$ -alkylen-, $-NR_4-C_{3-7}$ -cycloalkylen-, $-NR_4-C_{1-3}$ -alkylen- $-C_{3-7}$ -cycloalkylen-, $-NR_4-C_{3-7}$ -cycloalkylen- $-C_{1-3}$ -alkylen- oder $-NR_4-C_{1-3}$ -alkylen- $-C_{3-7}$ -cycloalkylen- $-C_{1-3}$ -alkylengruppe, wobei der $-NR_4$ -Teil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils mit dem bicyclischen Heteroaromaten verknüpft ist, und

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt,

ein Sauerstoffatom, wobei dieses mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe B verknüpft ist, oder

eine NR_4 -Gruppe, wobei diese mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe B verknüpft ist und R_4 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

B eine R_6O-CO -alkylen- NR_5 -, $(R_7O-PO-OR_8)$ -alkylen- NR_5 - oder $(R_7O-PO-R_9)$ -alkylen- NR_5 -Gruppe, in denen jeweils der Alkylenteil, welcher geradkettig ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-2} -Alkylgruppen oder durch eine R_6O-CO- oder $R_6O-CO-C_{1-2}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei

R_5 ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Carboxy-, R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, Amino-,

C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₆, R₇ und R₈, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₈-Alkylgruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte C₄₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine C₃₋₅-Alkenyl- oder C₃₋₅-Alkynylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₄-alkyl- oder R₉CO-O-(R₆CR_f)-Gruppe, wobei

R_e und R_f, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe und

R_9 eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- oder C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe darstellen,

und R_9 eine C_{1-4} -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-4} -alkylgruppe darstellen,

eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die in 4-Stellung durch den Rest R_{10} und zusätzlich an einem Ringkohlenstoffatom durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Formyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-4} -Alkylsulfonylgruppe darstellt,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die jeweils in 4-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch den Rest R_{10} substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringe jeweils zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert sind, in denen R_6 bis R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituierte Pyrrolidiny-, Piperidiny- oder Hexahydroazepinygruppe, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 2-Oxo-morpholinogruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert sein kann,

eine 2-Oxo-morpholinylgruppe, die in 4-Stellung durch ein Wasserstoffatom, durch eine C_{1-4} -Alkyl-, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, wobei R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind und die vorstehend erwähnten 2-Oxo-morpholinylgruppen jeweils mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe A verknüpft sind,

eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Imino-

gruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolygruppe,

eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

A und B zusammen ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine C_{1-6} -Alkoxygruppe,

eine C_{2-6} -Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexahydroazepino-, Morpholino-, Homomorpholino-, Piperazino-, 4-(C_{1-4} -Alkyl)-piperazino-, Homopiperazino- oder 4-(C_{1-4} -Alkyl)-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine C_{1-6} -Alkoxygruppe, die durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-$ Gruppe substituiert ist, wobei R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxygruppe,

eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexahydroazepino-, Morpholino-, Homomorpholino-, Piperazino-, 4-(C_{1-4} -Alkyl)-piperazino-, Homopiperazino- oder 4-(C_{1-4} -Alkyl)-homopiperazinogruppe,

eine 2-Oxo-morpholinogruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert sein kann,

C eine -O-C₁₋₆-Alkylen-, -O-C₄₋₇-Cycloalkylen-, -O-C₁₋₃-alkylen-C₃₋₇-cycloalkylen-, -O-C₄₋₇-Cycloalkylen-C₁₋₃-alkylen- oder -O-C₁₋₃-alkylen-C₃₋₇-cycloalkylen-C₁₋₃-alkylengruppe, wobei das Sauerstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppe jeweils mit dem bicyclischen Heteroaromaten verknüpft ist,

eine -O-C₁₋₆-Alkylengruppe, die durch eine R₆O-CO- oder R₆O-CO-C₁₋₄-alkylgruppe substituiert ist, wobei R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine -O-C₂₋₆-Alkylengruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-(C₁₋₄-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist,

eine -C₁₋₆-Alkylengruppe,

eine -NR₄-C₁₋₆-alkylen-, -NR₄-C₃₋₇-cycloalkylen-, -NR₄-C₁₋₃-alkylen-C₃₋₇-cycloalkylen-, -NR₄-C₃₋₇-cycloalkylen-C₁₋₃-alkylen- oder -NR₄-C₁₋₃-alkylen-C₃₋₇-cycloalkylen-C₁₋₃-alkylengruppe, wobei der -NR₄-Teil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils mit dem bicyclischen Heteroaromaten verknüpft ist und R₄ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

ein Sauerstoffatom, wobei dieses mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe D verknüpft ist, oder

eine NR₄-Gruppe, wobei diese mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe D verknüpft ist und R₄ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

D eine R₆O-CO-alkylen-NR₅-, (R₇O-PO-OR₈)-alkylen-NR₅- oder (R₇O-PO-R₉)-alkylen-NR₅-Gruppe, in denen jeweils der Alkylen-Teil, welcher geradkettig ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen oder durch eine R₆O-CO- oder R₆O-CO-C₁₋₂-alkylgruppe substituiert sein kann, wobei R₅ bis R₉ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkyl$ gruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die in 4-Stellung durch den Rest R_{10} und zusätzlich an einem Ringkohlenstoffatom durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkyl$ gruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die jeweils in 4-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkyl$ gruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch den Rest R_{10} substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringe jeweils zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkyl$ gruppe substituiert sind, in denen R_6 bis R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, Bis- $(R_6O-CO)-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkyl$ gruppe substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 2-Oxo-morpholinogruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert sein kann,

eine 2-Oxo-morpholinylgruppe, die in 4-Stellung durch ein Wasserstoffatom, durch eine C_{1-4} -Alkyl-, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, wobei R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind und die vorstehend erwähnten 2-Oxo-morpholinylgruppen jeweils mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe C verknüpft sind,

eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonyl-

gruppe ersetzt ist, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

C und D zusammen ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine C_{1-6} -Alkoxygruppe,

eine C_{2-6} -Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexahydroazepino-, Morpholino-, Homomorpholino-, Piperazino-, 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazino-, Homopiperazino- oder 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-homopiperazinogruppe substituiert ist,

eine C_{1-6} -Alkoxygruppe, die durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-$ Gruppe substituiert ist, wobei R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxygruppe

eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexahydroazepino-, Morpholino-, Homomorpholino-, Piperazino-, 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazino-, Homopiperazino- oder 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-homopiperazinogruppe,

eine 2-Oxo-morpholinogruppe, die durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert sein kann,

mit der Maßgabe bedeuten, daß mindestens einer der Reste B oder D oder A zusammen mit B oder C zusammen mit D eine gegebenenfalls substituierte 2-Oxo-morpholinylgruppe, eine $(R_7O-PO-OR_8)-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-$ Gruppe enthält, oder

daß mindestens einer der Reste A, B, C oder D oder A zusammen mit B oder C zusammen mit D eine R_6O-CO -Gruppe enthält und zusätzlich einer der Reste A, B, C oder D oder A zusammen mit B oder C zusammen mit D eine primäre, sekundäre oder tertiäre

Aminofunktion enthält, wobei das Stickstoffatom dieser Aminofunktion nicht mit einem Kohlenstoffatom einer aromatischen Gruppe verknüpft ist,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R_{12} monosubstituiert, durch R_{13} mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_{12} monosubstituiert und zusätzlich durch R_{13} mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_{12} eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)- C_{1-4} -alkylcarbonylamino-, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)- C_{1-4} -alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-4} -Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R_{13} ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe oder

zwei Reste R_{13} , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C_{3-5} -Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß Anspruch 1 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

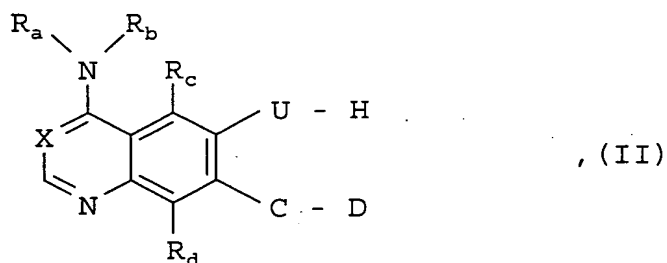
3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 2 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

4. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.

5. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß

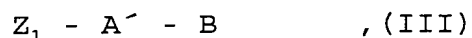
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_d , C, D und X wie im Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

U ein Sauerstoffatom oder eine R_4N -Gruppe darstellt, wobei R_4 wie im Anspruch 1 erwähnt definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



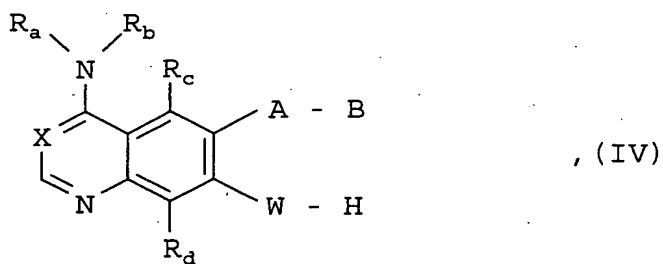
in der

B wie im Anspruch 1 erwähnt definiert ist,

A' eine der im Anspruch 1 für den Rest A erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl- oder Cycloalkylengruppen darstellt, die über ein Sauerstoffatom oder über eine R_4 -Gruppe mit dem Heteroaromaten verknüpft sind, und

Z_1 eine Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

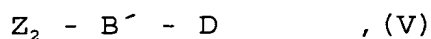
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_d , A, B und X wie im Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

W ein Sauerstoffatom oder eine R_4N -Gruppe darstellt, wobei R_4 wie im Anspruch 1 erwähnt definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

D wie im Anspruch 1 erwähnt definiert ist,

B' eine der im Anspruch 1 für den Rest B erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkylen- oder Cycloalkylengruppen darstellt, die über ein Sauerstoffatom oder über eine R_4 -Gruppe mit dem Heteroaromaten verknüpft sind, und

Z_2 eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, durch Umsetzung mit

einem Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

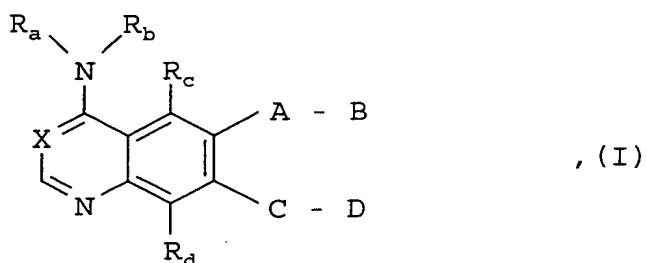
erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_d , A bis D und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.